

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001465

International filing date: 14 February 2005 (14.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES
Number: 2004 00378
Filing date: 17 February 2004 (17.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 08 June 2005 (08.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCION número P200400378 , que tiene fecha de presentación en este Organismo 2004-02-17

INDICACIÓN DE PRIORIDAD: El código del país con el número de su solicitud de prioridad, que ha de utilizarse para la presentación de solicitudes en otros países en virtud del Convenio de París, es: ES200400378

Madrid, 31 de Marzo de 2005

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

ANA Mª REDONDO MINGUEZ



x

x



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de **PATENTE DE INVENCION** número P200400378 , que tiene fecha de presentación en este Organismo 2004-02-17

INDICACIÓN DE PRIORIDAD: El código del país con el número de su solicitud de prioridad, que ha de utilizarse para la presentación de solicitudes en otros países en virtud del Convenio de París, es: ES200400378

Madrid, 31 de Marzo de 2005

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

ANA M^a REDONDO MINGUEZ





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

R200400378

4 FEB 17 17:24

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A-08037236

CNAE

PYME

4

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **Avd. Mare de Deu de Montserrat 221**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAÍS-RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **española**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **08041**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

PAÍS

(8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☐ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☐ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

COMPUESTOS DE PIRAZOLINA SUBSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ 544/4 (c/Goya No.11, 28001 MADRID)

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: **42 PRV**

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: **29 PRV**

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: **2 PRV**

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☐ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS: **PRESENTACION PROVISIONAL**

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

A. DAVILA BAZ 544/4

Nº 001.580

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oeppm.es

www.oeppm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 3101 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENNECARADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

MEMORIA
ORIGINAL



Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

2200480370

21 NÚMERO DE SOLICITUD

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DOMICILIO Av. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041
BARCELONA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

72 INVENTOR (ES)

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

COMPUESTOS DE PIRAZOLINA SUBSTITUIDOS, SU PREPARACION Y
SU USO COMO MEDICAMENTOS.

57 RESUMEN

COMPUESTOS DE PIRAZOLINA SUBSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolina substituidos, a métodos para su preparación, a medicamentos que comprenden estos compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos y animales.

Los cannabinoides son compuestos derivados de la planta *Cannabis sativa* que se conoce comúnmente como marihuana. El compuesto químico más activo de los cannabinoides que se producen de forma natural es el tetrahidrocannabinol (THC), particularmente el Δ^9 -THC.

Estos cannabinoides que se producen de forma natural así como sus análogos sintéticos promueven sus efectos fisiológicos por medio de la unión a receptores específicos acoplados a la proteína G, los denominados receptores de cannabinoides.

En el momento actual se han identificado y clonado dos tipos distintos de receptores que se unen tanto a los cannabinoides naturales como a los cannabinoides sintéticos. Estos receptores, que se denominan CB₁ y CB₂ están implicados en una diversidad de procesos fisiológicos o patofisiológicos en seres humanos y animales, por ejemplo procesos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmune, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o la reproducción, como se describe por ejemplo en Hollister, *Pharm. Rev.* 38, 1986, 1-20; Reny y Singha, *Prog. Drug. Res.*, 36, 71-114, 1991; Consroe y Sandyk, en *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology*, 459, Murphy L. y Barthe A. Eds., CRC Press, 1992.

Por lo tanto, los compuestos, que tienen una alta afinidad de unión por estos receptores de cannabinoides y que son adecuados para modular estos receptores, son útiles en la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los receptores de cannabinoides.

En particular, el receptor CB₁ está implicado en muchos trastornos diferentes relacionados con la ingesta de alimentos tales como la bulimia o la obesidad, incluyendo la obesidad asociada con la diabetes de tipo II (diabetes no dependiente de insulina) y, de esta manera, en la profilaxis y/o tratamiento de estos trastornos pueden usarse compuestos adecuados para regular este receptor.

Un compuesto que se sabe que regula el receptor CB₁ es N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, también conocido como SR 141716, y sus sales correspondientes. Este compuesto actúa como un antagonista para el receptor CB₁ y se considera útil para el tratamiento de diferentes trastornos de la ingesta de alimentos, incluyendo la obesidad. Sin embargo, uno de los inconvenientes aso-

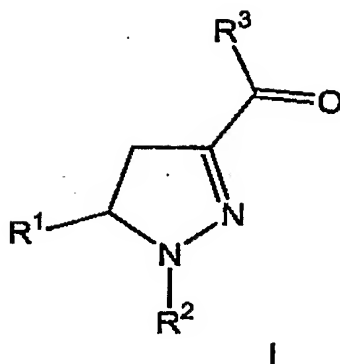
ciados con un medicamento basado en estos compuestos es el desarrollo de tolerancia. Durante los dos primeros días posteriores a la administración de tal medicamento, se observa una reducción de la ingesta de alimentos así como una reducción del peso corporal. Sin embargo, durante el período de tratamiento posterior, la ingesta de alimentos vuelve rápidamente a su nivel previo al tratamiento. Además, después de finalizar el tratamiento, el aumento del peso corporal también vuelve rápidamente a su nivel previo al tratamiento.

De esta forma, fue un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos para uso como sustancias activas en medicamentos que fueran adecuados para la modulación de receptores de cannabinoides, particularmente de receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB₁) y que no presentaran los inconvenientes de los compuestos conocidos de la técnica anterior o que al menos los presentaran en una menor medida.

Dicho objeto se consiguió proporcionando los compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general I proporcionada a continuación, sus estereoisómeros, sus sales correspondientes y sus solvatos correspondientes.

Se ha descubierto que estos compuestos tienen una alta afinidad por receptores de cannabinoides, particularmente por el receptor CB₁, y que actúan como antagonistas en estos receptores. Por lo tanto, son adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de diversos trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmune, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o la reproducción en seres humanos y/o animales, preferiblemente en seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos. En particular, se reduce significativamente el desarrollo de tolerancia durante el tratamiento en comparación con el compuesto SR 141716 y sus sales, particularmente con respecto a la ingesta de alimentos. Después de finalizar el tratamiento con los compuestos de la presente invención, el aumento de peso corporal es significativamente menor en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

De esta manera, en uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general



en la que

R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^2 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^3 representa un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido, saturado o insaturado, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R_3 representa un resto $-NR^4R^5-$,

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos mono-sustituido, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido, saturado o insaturado, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-SO_2-R^6-$ o un resto $-NR^7R^8-$,

R^6 representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

Es muy preferible que para los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I descritos anteriormente, se apliquen las siguientes condiciones (negaciones):

que R^4 y R^5 no representen a la vez un átomo de hidrógeno, y

que si uno de los restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que está opcionalmente al menos mono-sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxialcoxi, un átomo de halógeno o un grupo fenilo, el otro de estos restos R^4 y R^5 no represente un grupo pirid-2-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 5, un grupo pirid-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo pirimid-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo piridaz-3-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 6, un grupo pirazin-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 5, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente al menos mono-sustituido en la posición 4, un grupo bencilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenetilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, un grupo fenilo di-sustituido, donde los dos sustituyentes juntos forman una cadena -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -CH₂CH₂O-, que está opcionalmente substituida con uno o más átomos de halógeno o uno o dos grupos metilo, un resto NH-fenilo, donde el grupo fenilo puede estar mono-sustituido en la posición 4, y

que si uno de los restos R^4 y R^5 representa a un grupo alquinilo, el otro de estos restos R^4 y R^5 no represente un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido en la posición 4, y que si uno de los restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, substituido o no substituido, el otro de estos

restos R^4 y R^5 no represente un grupo tiazol sustituido o no sustituido o un grupo [1,3,4]tiadiazol sustituido o no sustituido.

Un sistema de anillo mono- o policíclico de acuerdo con la presente invención se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo mono- o policíclico que puede estar saturado, insaturado o aromático. Si el sistema de anillo es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado de saturación diferente, es decir, puede estar saturado, insaturado o ser aromático. Opcionalmente, cada uno de los anillos del sistema de anillo mono- o policíclico puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que pueden ser idénticos o diferentes y que se pueden seleccionar, preferiblemente, entre el grupo constituido por N, O, S y P, más preferiblemente se selecciona entre el grupo constituido por N, O y S. Preferiblemente, el sistema de anillo policíclico puede comprender dos anillos que están condensados. Los anillos del sistema de anillo mono- o policíclico tienen preferiblemente 5 o 6 miembros.

El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema de anillo está unido a otro anillo o sistema de anillo, usándose también los términos "anillado" o "anelado" por los especialistas en la técnica para denominar este tipo de unión.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 representa o comprende un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, que está sustituido con uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra manera, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por hidroxí, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, oxo, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser, en cada caso, el alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado y un grupo fenilo, más preferiblemente se seleccionan entre el grupo constituido por hidroxí, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, oxo, CF_3 y un grupo fenilo.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 representa o comprende un grupo cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina otra cosa, cada uno de estos heteroátomos se puede seleccionar, preferiblemente, entre el grupo compuesto por N, O y S.

Los grupos cicloalifáticos adecuados saturados o insaturados, que opcionalmente contienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituidos, se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homo-piperazinilo y morfolinilo.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 comprende un sistema de anillo mono- o policíclico, que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, amino, carboxi, oxo, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NO}_2$, $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser el alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en cada caso, ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferiblemente se seleccionan entre el grupo constituido por hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF_3 , oxo y un grupo fenilo.

Si uno o más de los restos R^1 - R^8 representa o comprende un grupo arilo, incluyendo un grupo fenilo, que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo $-\text{CO}-\text{O}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto $-\text{CO}-\text{NR}^A\text{R}^B-$, un resto $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^C\text{R}^D-$, un $-\text{SH}$, un grupo $-\text{S}-\text{C}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{SO}-\text{C}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono-SO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono-SO₂-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto $-\text{NH}_2-$, un resto NHR^E- o un resto NR^ER^F- , donde R^E y R^F representan, independientemente, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxilo y un grupo -alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono- NR^ER^F ,

donde R^A y R^B , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo heterocíclico saturado, mono- o bicíclico, de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo

seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo,

R^C , R^D , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxí, o R^C , R^D junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo saturado, mono- o bicíclico, de 3-10 miembros que puede estar al menos mono-substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CS-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo oxo, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxí, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo, y donde R^E , R^F , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^E y R^F junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo saturado, mono- o bicíclico de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo.

Los grupos arilo preferidos, que pueden estar opcionalmente al menos mono-substituidos, son fenilo y naftilo.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 representa o comprende un grupo heteroarilo, que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxí, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo -CO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto -CO-NR^AR^B-, un resto -CO-NH-NR^CR^D-, un grupo -S-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -SO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -SO₂-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono -S-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-SO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -

alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-SO₂-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos hidroxí y un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-NR^ER^F,

donde R^A, R^B, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo saturado, mono- o bicíclico, de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, idénticos o diferentes, y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo,

R^C, R^D, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos hidroxí, o R^C, R^D junto con el átomo de nitrógeno de unión, forman un sistema de anillo saturado, mono- o bicíclico, de 3-10 miembros que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CS-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo oxo, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos hidroxí, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo, y

donde R^E, R^F, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^E y R^F junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo saturado, mono- o bicíclico de 3-10 miembros, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo.

Los heteroátomos que están presentes como miembros del anillo en el radical heteroarilo, a menos que se defina otra cosa, se pueden seleccionar independientemente entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heteroarilo adecuados, que pueden estar al menos opcionalmente mono-sustituidos, se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-

b]tiazolilo, triazolilo y pirazolilo, más preferiblemente pueden seleccionarse entre el grupo constituido por tienilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo y pirazolilo.

Si uno o más de los restos R^4 - R^8 representa o comprende un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, siendo el alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, más preferiblemente se puede seleccionar entre el grupo constituido por hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF_3 y un grupo fenilo.

Los grupos alifáticos, lineales o ramificados, saturados o insaturados, preferidos, que pueden estar substituidos con uno o más substituyentes, se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

Si cualquiera de los restos R^4 - R^8 representa o comprende un grupo alquileo lineal o ramificado, dicho grupo alquileo se puede seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por -metileno $-(\text{CH}_2)-$, etileno $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, n-propileno $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ o isopropileno $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$.

Se prefieren los compuestos de pirazolina substituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente, en los que

R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-substituido,

R^2 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-substituido,

R^3 representa un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un resto $-\text{NR}^4\text{R}^5-$,

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como

miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-\text{SO}_2-\text{R}^6-$, o un resto $-\text{NR}^7\text{R}^8-$,

R^6 representa un grupo alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos,

donde preferiblemente se aplican las siguientes condiciones (negaciones):

que R^4 y R^5 no representen a la vez un átomo de hidrógeno, y que si uno de los restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, el otro de estos restos R^4 y R^5 no representa un grupo piridilo sustituido o no sustituido, un grupo pirimidilo sustituido o no sustituido, un grupo piridazilo sustituido o no sustituido, un grupo pirazinilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, un grupo bencilo sustituido o no sustituido, un grupo fenetilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo fenilo sustituido o no sustituido que está condensado (unido) a al menos un anillo o sistema de anillo opcionalmente sustituido, un resto $-\text{NH-fenilo-}$ pudiendo estar el grupo fenilo al menos mono-sustituido, un grupo tiazol sustituido o no sustituido, o un grupo [1,3,4]tiadiazol sustituido o no sustituido,

También son preferidos los compuestos de pirazolina sustituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente en los que R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$, representando R' y R'' para cada sustituyente, independientemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está sustituido con un átomo de cloro en la posición 4, y R^2-R^8 tienen los significados proporcionados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También se prefieren los compuestos de pirazolina sustituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente, donde R^2 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$, representando R' y R'' para cada sustituyente, independientemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R^2 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^2 es un grupo fenilo, que está disustituido con dos átomos de cloro en las posiciones 2 y 4, y R^1 y R^3-R^8 tienen los significados proporcionados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos. También se prefieren los compuestos de pirazolina sustituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente, en los que R^3 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con

un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$, preferiblemente R^3 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembros del anillo, saturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$, más preferiblemente R^3 representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, pudiendo estar cada uno de estos grupos sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$ y R^1 , R^2 y R^4-R^8 tienen los significados proporcionados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Además, se prefieren los compuestos de pirazolina sustituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente, en los que R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) o un grupo etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), un resto $-\text{SO}_2-R^6-$, o un resto $-\text{NR}^7R^8-$, preferiblemente uno de estos restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos restos R^4 y R^5 representa un grupo cicloalifático de 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico al menos mono-sustituido o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, un resto $-\text{SO}_2-R^6-$ o un resto $-\text{NR}^7R^8-$ o R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente uno de estos restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno y el otro

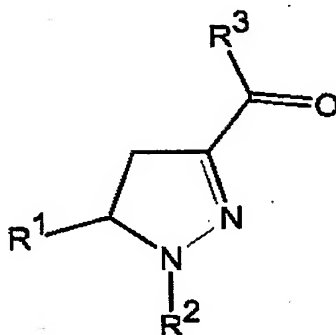
de estos restos R^4 y R^5 representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos mono-substituido, un resto $-SO_2-R^6-$, o un resto $-NR^7R^8-$, o R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo, y R^1-R^3 y R^6-R^8 tienen los mismos significados dados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

También son preferidos los compuestos de pirazolina substituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente, en los que R^6 representa un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-substituido, de 5 o 6 miembros, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2-CH_2-$), preferiblemente R^6 representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalifático saturado opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R^1-R^5 , R^7 y R^8 tienen los significados dados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Además, son preferidos los compuestos de pirazolina substituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente en los que R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policí-

clico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, de 5 o 6 miembros, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) o etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), preferiblemente representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R^1 - R^6 tienen los mismos significados dados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

Son particularmente preferidos los compuestos de la fórmula general I proporcionada a continuación,



en la que

R^1 representa un anillo de fenilo, que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R^2 representa un anillo de fenilo, que está di-sustituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

R^3 representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo o un resto $-\text{NR}^4\text{R}^5$,

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado,

R^5 representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, pudiendo estar cada uno de los anillos heterocíclicos sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes, o un resto $-\text{SO}_2\text{R}^6$, y

R⁶ representa un grupo fenilo que está opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser idénticos o diferentes, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

Se prefieren más particularmente los compuestos de pirazolina substituidos seleccionados entre el grupo constituido por:

N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, [1,2,4]-triazol-4-il-amida del ácido-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

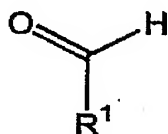
dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-piperidina-1-il-metanona,

N-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsulfonamida,

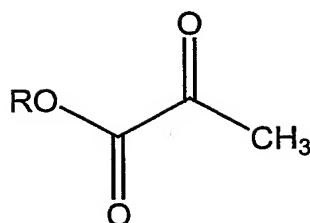
opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

En otro aspecto de la presente invención también se proporciona un procedimiento para preparar compuestos de pirazolina substituidos de la fórmula general proporcionada anteriormente, de acuerdo con el cual al menos un compuesto de benzaldehído de fórmula general II



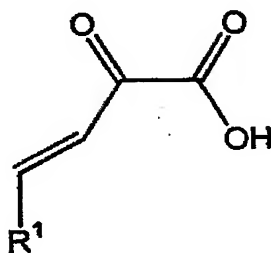
(II)

en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de piruvato de fórmula general (III)



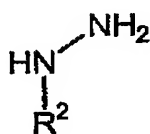
(II)

en la que R es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, para dar un compuesto de fórmula general (IV)



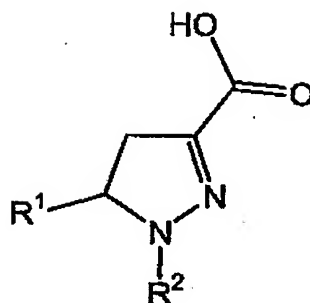
(IV)

en la que R¹ tiene el significado dado anteriormente, que se aísla y/o purifica opcionalmente, y que se hace reaccionar con una fenil hidrazina opcionalmente substituida de fórmula general (V)



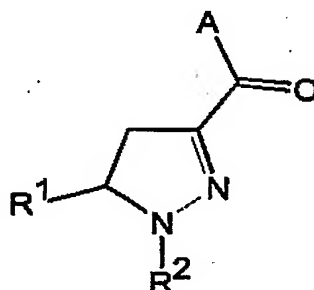
(V)

o una sal correspondiente de la misma, en la que R² tiene el significado dado anteriormente, en una atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente, que se aísla y/o purifica opcionalmente, y que se convierte opcionalmente, en una atmósfera inerte, en un compuesto de fórmula general (VII)

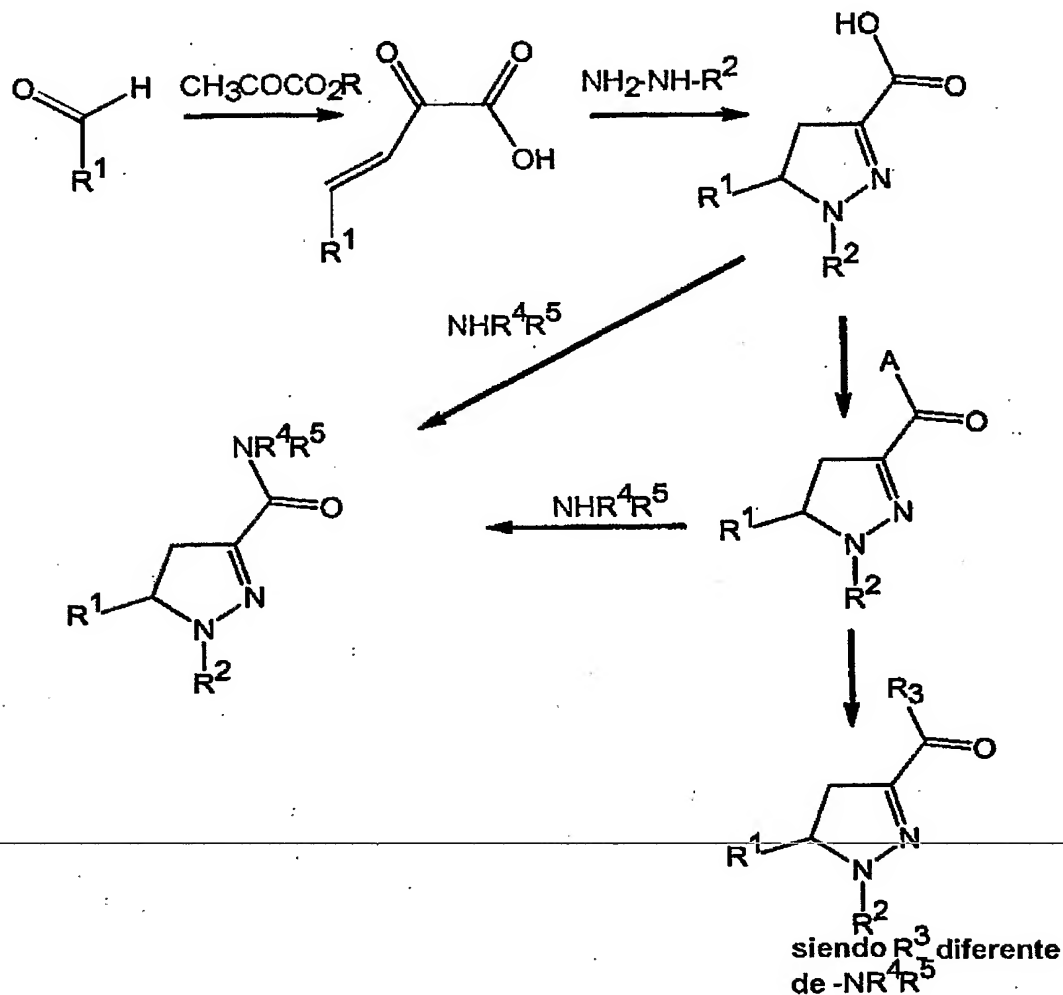


(VII)

en la que los substituyentes R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y A representa un grupo saliente, mediante la reacción con un agente de activación, aislándose opcionalmente y/o purificándose opcionalmente dicho compuesto, y se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (VI) con un compuesto de fórmula general R^3H , en la que R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$, teniendo R^4 y R^5 los significados dados anteriormente, para dar un compuesto de pirazolina substituido de fórmula general I, en la que R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$,

y/o se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (VII) con un compuesto de fórmula general R^3H , en la que R^3 tiene el significado dado anteriormente, para dar un compuesto de fórmula general (I) dada anteriormente, que se aísla opcionalmente y/o purifica opcionalmente.

El proceso de la invención también se ilustra en el esquema I dado a continuación:
Esquema I:



La reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula general II con un compuesto de piruvato de fórmula general III se lleva a cabo preferiblemente en presencia de al menos una base, más preferiblemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico o de un metóxido de metal alcalino tal como metóxido sódico, como se describe, por ejemplo, en Synthetic Communications, 26(11), 2229-33, (1996). La descripción respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción. Preferiblemente, dicha reacción se lleva a cabo en un medio de reacción prótico, tal como un alcohol alquílico con 1 a 4 átomos de carbono o mezclas de éstos.

La temperatura de reacción, así como la duración de la reacción, pueden variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción varían de -10°C al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, desde varios minutos a varias horas.

También se prefiere que la reacción del compuesto de benzaldehído de fórmula general II con un compuesto de piruvato de fórmula general III se realice en condiciones de catálisis ácida, más preferiblemente sometiendo la mezcla a reflujo en diclorometano en presencia de trifluorometanosulfonato de cobre(II) como se describe, por ejemplo, en Synlett, (1), 147-149, 2001. La descripción respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

La reacción del compuesto de fórmula general (IV) con una fenil hidrazina opcionalmente substituida de fórmula general (V) se realiza preferiblemente en un medio de reacción adecuado, tal como alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono o éteres tales como dioxano o tetrahidrofurano, o mezclas de al menos dos de estos compuestos mencionados anteriormente. También preferiblemente, dicha reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido, pudiendo ser el ácido orgánico tal como el ácido acético y/o inorgánico tal como el ácido clorhídrico. Además, la reacción también se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como piperidina, piperazina, hidróxido sódico, hidróxido potásico, metóxido sódico o etóxido sódico, o también se puede usar una mezcla de al menos dos de estas bases.

La temperatura de reacción, así como la duración de la reacción, pueden variar en un amplio intervalo. Las temperaturas de reacción adecuadas varían de la temperatura ambiente, es decir aproximadamente 25°C , al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo, de varios minutos a varias horas.

El grupo carboxílico del compuesto de fórmula general (VI) se puede activar para reacciones posteriores introduciendo un grupo saliente adecuado de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica. Preferiblemente, los compuestos de fórmula general (VI) se transfieren a un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido mixto, un éster alquílico con 1 a 4 átomos de carbono o un éster activado tal como p-nitrofeniléster. Otros métodos bien conocidos para activar los ácidos incluyen la activación con N,N-diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazol-N-oxotris(dimetilamino)fosfonio (BOP)).

Si dicho compuesto activado de fórmula general (VII) es un cloruro de ácido, se prepara preferiblemente por reacción del ácido correspondiente de fórmula general (VI) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, usándose dicho agente de cloración también como disolvente. Preferiblemente, se puede usar también un disolvente adicional. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno,

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano o dimetoxietano. Se pueden usar también mezclas de dos o más disolventes de una clase o dos o más disolventes de clases diferentes. El intervalo de temperaturas de reacción preferido varía de 0°C al punto de ebullición del disolvente y los tiempos de reacción varían de varios minutos a varias horas.

Si dicho compuesto activado de fórmula general (VII) es un anhídrido mixto, dicho anhídrido se puede preparar preferiblemente, por ejemplo, por reacción del ácido correspondiente de fórmula general (VI) con cloroformiato de etilo en presencia de una base tal como trietilamina o piridina, en un disolvente adecuado.

La reacción de un compuesto de fórmula general (VII) con un compuesto de fórmula general HR^3 para producir compuestos de fórmula general I en los que R^3 representa un resto $-NR^4R^5$ se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina en un medio de reacción tal como cloruro de metileno. La temperatura preferiblemente está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción. El tiempo de reacción puede variar en un amplio intervalo, por ejemplo, de varias horas a varios días.

La reacción del compuesto de fórmula general (VII) con un compuesto de fórmula general HR^3 para dar compuestos de fórmula general I en los que R^3 representa un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, de Pascual, A., J. Prakt. Chem., 1999, 341(7), 695-700; Lin, S. et al., Heterocycles, 2001, 55(2), 265-277; Rao, P. et al., J. Org. Chem., 2000, 65(22), 7323-7344, Pearson D.E y Buehler, C.A., Synthesis, 1972, 533-542 y las referencias allí citadas. Las descripciones respectivas se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la presente descripción.

Preferiblemente, dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis, que se selecciona preferiblemente entre el grupo constituido por $FeCl_3$, $ZnCl_2$ y $AlCl_3$, en un medio de reacción adecuado tal como tolueno, benceno, tetrahidrofurano o similar. La temperatura está preferiblemente en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción, más preferiblemente de 15 a 25°C. El tiempo de reacción puede variar en un amplio intervalo, por ejemplo, de varios minutos a varias horas.

Las reacciones mencionadas anteriormente que implican la síntesis del anillo de 4,5-dihidro-pirazol o la reacción de un compuesto que comprende dicho anillo, se llevan a

cabo en una atmósfera inerte, preferiblemente de nitrógeno o argón, para evitar la oxidación del sistema de anillo.

Durante los procesos descritos anteriormente, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o los reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales así como su eliminación se puede llevar a cabo por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Si los propios compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o distereómeros, dichas mezclas se pueden separar mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o cristalización fraccional con reactivos quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros mediante síntesis estereoselectiva.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona también un proceso para la preparación de sales de compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general (I) y estereoisómeros de los mismos, en el que se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (I) que tiene al menos un grupo básico con al menos un ácido inorgánico y/u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Los medios de reacción adecuados incluyen, por ejemplo, cualquiera de los proporcionados anteriormente. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, y son ácidos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o derivados de los mismos, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico.

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona también un proceso para la preparación de sales de compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general (I) o estereoisómeros de los mismos, en el que se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (I) que tiene al menos un grupo ácido con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados de, por ejemplo, metales alcalinos, metales alcalinotérreos o cationes orgánicos, por ejemplo $[\text{NH}_n\text{R}_{4-n}]^+$, donde n es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado. Son medios de reacción adecuados, por ejemplo, cualquiera de los proporcionados anteriormente.

También se pueden obtener solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general (I), de los estereoisómeros correspondientes, de los N-óxidos correspondientes o de las sales correspondientes de los mismos, mediante procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general I, que comprenden anillos saturados, insaturados o aromáticos que contienen átomos de nitrógeno, se pue-

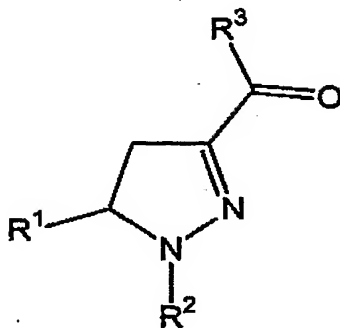
den obtener también en forma de sus N-óxidos por métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

La purificación y aislamiento de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención de fórmula general (I), de un estereoisómero, sal o solvato correspondiente o de cualquier intermedio de los mismos se puede llevar a cabo, si se requiere, por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo métodos cromatográficos o recristalización.

Los compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general (I) proporcionada a continuación, sus estereoisómeros, sus N-óxidos correspondientes, sus sales correspondientes y sus solvatos correspondientes son aceptables toxicológicamente y, por lo tanto, son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para preparar medicamentos.

Se ha descubierto que los compuestos de pirazolina sustituidos de la fórmula general I proporcionada a continuación, sus estereoisómeros, sus N-óxidos, las sales correspondientes y los solvatos correspondientes tienen una elevada afinidad por los receptores de cannabinoides, particularmente los receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB₁), es decir, actúan como antagonistas sobre estos receptores. En particular, estos compuestos de pirazolina muestran muy poco o ningún desarrollo de tolerancia durante el tratamiento, particularmente con respecto a la ingesta de alimentos. Después de finalizar el tratamiento con los compuestos de pirazolina, se encuentra un aumento del peso corporal reducido en comparación con el nivel anterior al tratamiento.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I,



I

en la que

R¹ representa un grupo fenilo al menos mono-sustituido,

R² representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^3 representa un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$,

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-SO_2-R^6-$, o un resto $-NR^7R^8-$, con la condición de que R^4 y R^5 no representen hidrógeno simultáneamente,

R^6 representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un sistema de anillo mono- o policíclico de acuerdo con la presente invención se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo mono- o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema de anillo es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado de saturación diferente, es decir, puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente cada uno de los anillos del sistema de anillo mono- o policíclico puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que pueden ser idénticos o diferentes y que se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por N, O, S y P, más preferiblemente se seleccionan entre el grupo constituido por N, O y S. Preferiblemente, el sistema de anillo policíclico puede comprender dos anillos que están condensados. Los anillos del sistema de anillo mono- o policíclico tienen preferiblemente 5 o 6 miembros. El término "condensado" de acuerdo con la presente invención significa que un anillo o sistema de anillo está unido a otro anillo o sistema de anillo, usándose también los términos "anillado" o "anelado" por los especialistas en la técnica para designar esta clase de unión.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 representa o comprende un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes puede seleccionarse independientemente entre el grupo constituido por hidroxí, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, oxo, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo estar el alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en cada caso, ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, seleccionándose más preferiblemente entre el grupo constituido por hidroxí, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, oxo, CF_3 y un grupo fenilo.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 representa o comprende un grupo cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina otra cosa, cada uno de estos heteroátomos se puede seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por N, O y S.

Los grupos cicloalifáticos saturados o insaturados, que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-substituidos, adecuados, se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 comprende un sistema de anillo mono- o policíclico que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por hidroxí, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, amino, carboxi, oxo, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser el alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, en cada caso, ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, seleccionándose más preferiblemente entre el grupo constituido por hidroxí, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF_3 , oxo y un grupo fenilo.

Si uno o más de los restos R^1 - R^8 representa o comprende un grupo arilo, incluyendo un grupo fenilo, que está substituido con uno o más substituyentes, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxí, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxi, un grupo $-\text{CO}-\text{O}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}-$, un resto $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}-$, un $-\text{SH}$, un grupo $-\text{S}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{alquilenos}$ con 1 a 6 átomos de carbono- S -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{alquilenos}$ con 1 a 6 átomos de carbono- SO -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{alquilenos}$ con 1 a 6 átomos de carbono- SO_2 -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto $-\text{NH}_2-$, un resto NHR' o un resto $\text{NR}'\text{R}''$, representando R' y R'' independientemente un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxí y un grupo $-\text{alquilenos}$ con 1 a 6 átomos de carbono- $\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, donde R^{A} , R^{B} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^{A} y R^{B} junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo heterocíclico de 3-10 miembros saturado, mono- o bicíclico, que puede estar al menos mono-substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo,

R^{C} , R^{D} , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo $-\text{CO}-\text{O}$ -alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo $-\text{alquilenos}$ con 1 a 6 átomos

de carbono-cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxí, o R^C , R^D junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo heterocíclico de 3-10 miembros saturado, mono- o bicíclico, que puede estar al menos mono-substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CS-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo oxo, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxí, un grupo alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo -CO-O-NH₂ y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo, y donde R^E , R^F , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^E y R^F junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo heterocíclico de 3-10 miembros saturado, mono- o bicíclico, que puede estar al menos mono-substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo.

Los grupos arilo preferidos, que opcionalmente pueden estar al menos mono-substituidos, son fenilo y naftilo.

Si uno o más de los restos R^3 - R^8 representa o comprende un grupo heteroarilo que ~~está substituido con uno o más substituyentes~~, a menos que se defina otra cosa, cada uno de los substituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxí, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo -CO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un resto -CO-NR^AR^B-, un resto -CO-NH-NR^CR^D-, un grupo -S-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -SO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -SO₂-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-S-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-SO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-SO₂-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno o más grupos hidroxí y un grupo -alquileo con 1 a 6 átomos de carbono-NR^ER^F, donde R^A , R^B , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sis-

tema de anillo heterocíclico de 3-10 miembros saturado, mono-o bicíclico, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo,

R^C , R^D , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos hidroxí, o R^C , R^D junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo heterocíclico de 3-10 miembros saturado, mono- o bicíclico, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CO-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo -CS-NH-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo oxo, un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sustituido con uno o más grupos hidroxí, un grupo alquilenos con 1 a 6 átomos de carbono-O-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo, y

donde R^E , R^F , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono o R^E y R^F junto con el átomo de nitrógeno de unión forman un sistema de anillo heterocíclico de 3-10 miembros saturado, mono- o bicíclico, que puede estar al menos mono-sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos otro heteroátomo seleccionado entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre como miembro del anillo.

Los heteroátomos, que están presentes como miembros del anillo en el radical heteroarilo se pueden seleccionar, a menos que se defina otra cosa, independientemente entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heteroarilo adecuados, que pueden estar opcionalmente al menos mono-sustituidos, se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo y pirazolilo, seleccionándose más preferiblemente entre el grupo constituido por tienilo, benzo[1,2,5]-tiodiazolilo, benzo[b]tiofenilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, triazolilo y pirazolilo.

Si uno o más de los restos R^4 - R^8 representa o comprende un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que está sustituido con uno o más substituyentes, a

menos que se defina otra cosa, cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar independientemente entre el grupo constituido por hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, perfluoroalquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificado o no ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo ser el alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en cada caso ramificado o no ramificado, y un grupo fenilo, seleccionándose más preferiblemente entre el grupo constituido por hidroxilo, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF_3 y un grupo fenilo.

Los grupos alifáticos, lineales o ramificados, saturados o insaturados, preferidos, que pueden estar substituidos con uno o más sustituyentes, se pueden seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, vinilo, etinilo, propenilo, propinilo, butenilo y butinilo.

Si cualquiera de los restos R^4 - R^8 representa o comprende un grupo alquileo lineal o ramificado, dicho grupo alquileo se puede seleccionar preferiblemente entre el grupo constituido por -metileno $-(\text{CH}_2)-$, etileno $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, n-propileno $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ o isopropileno $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$.

El medicamento de la invención preferiblemente también puede comprender cualquiera de los compuestos de pirazolina de la invención o combinaciones de al menos dos de estos compuestos de pirazolina proporcionados anteriormente.

Dicho medicamento también puede comprender cualquier combinación de uno o más de los compuestos de pirazolina substituidos de la fórmula general I proporcionada anteriormente, estereoisómeros de los mismos, N-óxidos correspondientes de los mismos, sales fisiológicamente aceptables de los mismos o solvatos fisiológicamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la modulación (regulación) de receptores de cannabinoides, preferiblemente receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB_1), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmune, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

De una forma particularmente preferida, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

También de una forma particularmente preferida, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, preferiblemente

bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente obesidad.

De una forma particularmente preferida, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción al alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción de drogas.

Los medicamentos y/o drogas que a menudo son el objeto de un uso erróneo incluyen opiáceos, barbituratos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiacepinas.

El medicamento también es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo compuesto por esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espino-cerebelares, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de memoria, prurito, dolor, o para potenciar el efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto de pirazolina substituido de la fórmula general I proporcionada anteriormente como una sustancia activa adecuada para el medicamento, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o distereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, o una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de receptores de cannabinoides, preferiblemente de receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB₁), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmune, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

Se prefiere particularmente el uso de al menos uno de los compuestos de pirazolina respectivos, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o distereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier

relación de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

También se prefiere particularmente el uso de al menos uno de los compuestos de pirazolina respectivos, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o distereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente obesidad.

También se prefiere particularmente el uso de al menos uno de los compuestos de pirazolina respectivos, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o distereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, ~~abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos,~~ preferiblemente abuso y/o adicción de drogas.

Los medicamentos/drogas que a menudo son el objeto de un uso erróneo incluyen opiáceos, barbituratos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiacepinas.

También se prefiere el uso de al menos uno de los compuestos de pirazolina respectivos, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o distereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo compuesto por esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de

Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tónicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de memoria, prurito, dolor o para potenciar el efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

El medicamento de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación en seres humanos y/o animales, preferiblemente en seres humanos incluyendo bebés, niños y adultos, y puede producirse por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica. La composición del medicamento puede variar dependiendo de la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede administrarse por ejemplo por vía parenteral en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales tales como agua o alcoholes adecuados. En tales composiciones inyectables pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, tales como agentes estabilizadores, agentes solubilizantes y tampones. Estos medicamentos pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

Los medicamentos de acuerdo con la presente invención también pueden formularse en composiciones administrables por vía oral que contienen uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden tomar cualquier forma conveniente, tal como comprimidos, gránulos, cápsulas, grageas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o formas en polvo seco adecuadas para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes del uso, para la liberación inmediata o retrasada.

Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos tales como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y agentes emulsionantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica o por medio de un supositorio.

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en la especie respectiva u otros factores tales como la edad, el sexo, el peso o el grado de enfermedad y similares. La dosificación diaria para

seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de 1 a 2000, preferiblemente de 1 a 1500 y más preferiblemente de 1 a 1000 mg de sustancia activa a administrar durante una o varias veces al día.

Métodos Farmacológicos

I. Determinación in vitro de la afinidad por los receptores CB₁/CB₂

La determinación in vitro de la afinidad de los compuestos de pirazolina substituidos de la invención por los receptores CB₁/CB₂ se realiza como se describe en la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie et al., "Agonist-inverse agonist characterization at CB₁ and CB₂ cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630", British Journal of Pharmacology, 126, 665-672, (1999), usándose los receptores CB₁ y CB₂ humanos transfectados de Receptor Biology, Inc. El radioligando usado para los dos receptores es [³H]-CP55940. Las partes respectivas de la descripción se incorporan en este documento como referencia y forman parte de la presente descripción.

II. Sistema de bioensayo in vivo para la determinación de la actividad de cannabinoides

Modelo de tétrada en ratón

Se sabe que las sustancias con afinidad por los receptores de cannabinoides producen una amplia serie de efectos farmacológicos. También se sabe que la administración intravenosa de una sustancia con afinidad por los receptores de cannabinoides en ratones produce analgesia, hipotermia, sedación y catalepsia. Individualmente, ninguno de estos efectos puede considerarse una prueba de que una sustancia de ensayo tenga afinidad por los receptores de cannabinoides, ya que todos estos efectos son comunes para diversas clases de agentes centralmente activos. Sin embargo, las sustancias que muestran todos estos efectos, es decir, las sustancias que son activas en este modelo denominado modelo de tétrada se consideran sustancias con afinidad por los receptores de cannabinoides. Además se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de cannabinoides son muy eficaces para bloquear los efectos de un agonista de cannabinoides en el modelo de tétrada en ratón.

El modelo de tétrada se describe, por ejemplo, en la publicación de A. C. Howlett et al, International Union of Pharmacology XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol Rev 54, 161-202, 2002 y David R. Compton et al., "In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A): Inhibition of Tetrahydrocannabinol-induced Responses and Apparent Agonist Activity", J. Pharmacol. Exp. Ther. 277, 2, 586-594, 1996. Las partes correspondientes de la descripción se incorporan en el presente documento como referencia.

Materiales y Métodos

En todos los experimentos descritos a continuación se usan ratones NMRI macho con un peso de 20-30 g (Harlan, Barcelona, España).

Antes del ensayo en los procedimientos de comportamiento proporcionados más adelante, los ratones se aclimatan al sitio experimental. Se determinan valores de control previos al tratamiento para la latencia de analgesia en placa caliente (en segundos), la temperatura rectal, la sedación y la catalepsia.

Para determinar la actividad agonista de la sustancia a ensayar, los ratones reciben inyecciones intravenosas de la sustancia a ensayar o del vehículo solo. Quince minutos después de la inyección, se mide la latencia de la analgesia en placa caliente. La temperatura rectal, la sedación y la catalepsia se miden 20 minutos después de la inyección.

Para determinar la actividad antagonista, se usa un procedimiento idéntico al utilizado para la determinación de los efectos agonistas, pero con la diferencia de que la sustancia cuya actividad antagonista se desea evaluar se inyecta 5 minutos antes de la inyección intravenosa de 1,25 mg/kg de Win-55,212, un agonista de receptores de cannabinoides conocido.

Analgesia en placa caliente

La analgesia en placa caliente se determina de acuerdo con el método descrito en Woolfe D. et al "The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol)", J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300-307, 1944. La descripción respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

Los ratones se ponen en una placa caliente (Analgesímetro de Harvard) a $55 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ hasta que muestran una sensación dolorosa al lamerse sus patas o saltar y se registra el momento en el que se producen estas sensaciones. Esta lectura se considera el valor basal (B). El límite máximo de tiempo durante el que los ratones se dejan en la placa caliente en ausencia de cualquier respuesta dolorosa es de 40 segundos para prevenir la aparición de lesiones cutáneas. Este período se denomina tiempo límite (PC).

Quince minutos después de la administración de la sustancia a ensayar, los ratones se ponen de nuevo en la placa caliente y se repite el procedimiento descrito anteriormente. Este período se denomina lectura posterior al tratamiento (PT).

El grado de analgesia se calcula a partir de la fórmula:

$$\% \text{ MPE de Analgesia} = (\text{PT}-\text{B})/(\text{PC}-\text{B}) \times 100$$

MPE = efecto máximo posible.

Determinación de la sedación y ataxia

La sedación y la ataxia se determinan de acuerdo con el método descrito en Desmet L. K. C. et al, "Anticonvulsive properties of Cinarizine and Flunarizine in Rats and Mice", Arzneim. -Forsch. (Frug Res) 25, 9, 1975. La descripción respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

El sistema de puntuación elegido es

0: sin ataxia;

1: dudoso;
2: calma y quietud evidentes;
3: ataxia pronunciada;
tanto antes como después del tratamiento.

El porcentaje de sedación se determina de acuerdo con la fórmula:

% de sedación = media aritmética/3 x 100

Hipotermia:

La hipotermia se determina de acuerdo con el método descrito en David R. Compton et al. "In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A) Inhibition of Tetrahydrocannabinol-induced Responses and Apparent Agonist Activity", J. Pharmacol Exp Ther. 277, 2, 586-594, 1996. La descripción respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

Las temperaturas rectales basales se determinan con un termómetro (Yello Springs Instruments Co., Panlabs) y una sonda thermistor insertada a una profundidad de 25 mm antes de la administración de la sustancia a ensayar. La temperatura rectal se mide de nuevo 20 minutos después de la administración de las sustancias a ensayar. Se calcula la diferencia de temperatura para cada animal, considerándose que representan actividad diferencias $\geq 2^{\circ}\text{C}$.

Catalepsia:

La catalepsia se determina de acuerdo con el método descrito en Alpermann H.G. et al. "Pharmacological effects of Hoe 249: A new potential antidepressant", Drugs Dev. Res. 25, 267-282. 1992. La descripción respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

El efecto cataléptico de la sustancia a ensayar se evalúa de acuerdo con la duración de la catalepsia, poniendo a los animales con la cabeza hacia abajo con sus patas sobre la parte superior del bloque de madera.

El sistema de puntuación elegido es:

Catalepsia durante:

más de 60 segundos = 6; 50-60 segundos = 5, 40-50 segundos = 4, 30-40 segundos = 3, 20-30 segundos = 2, 5-10 segundos = 1, y menos de 5 segundos = 0.

El porcentaje de catalepsia se determina de acuerdo con la siguiente fórmula:

% de catalepsia = media aritmética/6 x 100

III. Ensayo in vivo de la actividad contra la obesidad

Los ensayos in vivo para la actividad contra la obesidad de los compuestos de pirazolina de la invención así como de compuestos conocidos de la técnica anterior se realiza como se describe en la publicación de G. Colombo et al., "Appetite Supression and Weigth Loss after the Cannabinoid Antagonist SR 141716"; Life Sciences, 63(8), 113-117,

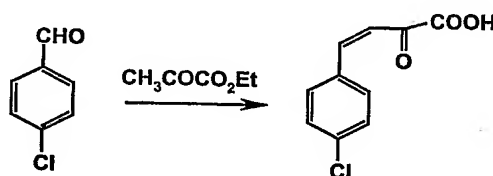
(1998). La parte respectiva de la descripción se incorpora en este documento como referencia y forma parte de la presente descripción.

La presente invención se ilustra más adelante con la ayuda de ejemplos. Estas ilustraciones sólo se proporcionan a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1

N-Piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida
a) ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico



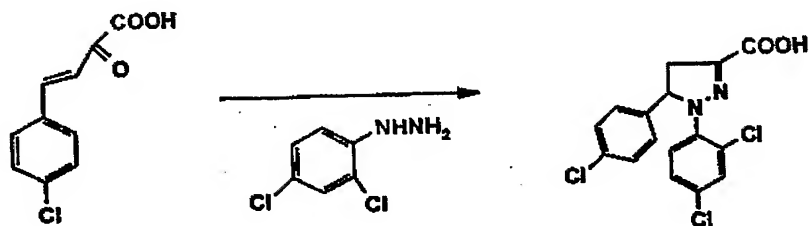
En un matraz de tres bocas se disolvieron p-clorobenzaldehído (13,3 g, 95 mmol) y piruvato de etilo (10 g, 86 mmol) en 150 ml de etanol absoluto. La solución se enfrió con hielo a 0°C y se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH (3,8 g en 45 ml de agua) manteniendo la temperatura por debajo o igual a 10°C, por lo que se formó un precipitado de color amarillo-naranja. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y durante 1,5 horas más a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). Después de esto, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 5°C y la sal sódica insoluble del ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico se aisló por filtración.

El filtrado se dejó en el frigorífico durante una noche, por lo que se forma más precipitado, que se retiró por filtración, se combinó con la primera fracción de la sal y se lavó con éter dietílico. Después, la sal sódica del ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico se trató con una solución de HCl 2 N, se agitó durante algunos minutos y se separó ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico por filtración y se secó para dar 12,7 g del producto deseado (70% del rendimiento teórico).

IR (KBr, cm⁻¹): 3500-2500, 1719,3, 1696,5, 1603,4, 1587,8, 1081,9.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 7,4 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,5 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,1 (d, J = 16,1 Hz, 1H).

b) ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico

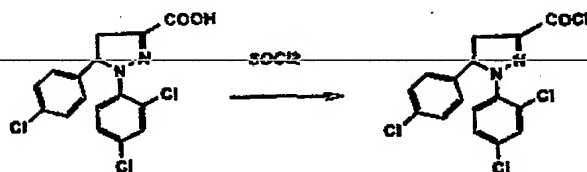


Se mezclaron ácido 4-(4-clorofenil)-2-oxo-3-butenoico obtenido de acuerdo con la etapa a) (12,6 g, 60 mmol), clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina (12,8 g, 60 mmol) y ácido acético glacial (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) y se introdujo en agua enfriada con hielo, por lo que se obtuvo una masa espesa, que se extrajo con cloruro de metileno. Las fracciones de cloruro de metileno combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad para dar un sólido amarillo pálido (12,7 g, 57% del rendimiento teórico).

IR (KBr, cm^{-1}): 3200-2200, 1668,4, 1458, 1251,4, 1104,8.

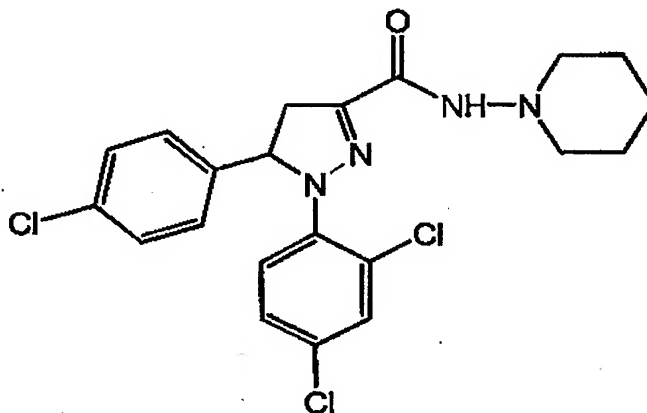
^1H RMN (CDCl_3 , δ): 3,3 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 5,9 (dd, 1H), 7,09-7,25 (m, 7H).

(c) cloruro del ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico



En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico (2,5 g, 6,8 mmol) obtenido de acuerdo con la etapa (b) en 4 ml de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo bruto resultante (2,6 g) se usó sin ninguna purificación adicional.

IR (KBr, cm^{-1}): 1732,3, 1700, 1533,3, 1478,1, 1212,9, 826,6.

d) N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida

En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron N-aminopiperidina (0,6 ml, 5,6 mmol) y trietilamina (4 ml) en cloruro de metileno (25 ml). La mezcla resultante se enfrió con hielo a 0°C y se añadió gota a gota una solución del cloruro de ácido 5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-pirazol-3-carboxílico obtenido en la etapa (c) en cloruro de metileno (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) durante una noche. Después de esto, la mezcla de reacción se lavó con agua, seguido de una solución saturada de bicarbonato sódico y después de nuevo con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio. El sólido bruto resultante se cristalizó en etanol. El sólido cristalizado se retiró por filtración y las aguas madre se concentraron para producir una segunda fracción de producto cristalizado. Las dos fracciones se combinaron para dar una cantidad total de 1,7 g (57% del rendimiento teórico) de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida que tenía un punto de fusión de 183-186°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3222,9, 2934,9, 1647,4, 1474,7, 1268,3, 815,6.

^1H RMN (CDCl_3 , δ) 1,4 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 2,8 (m, 4H), 3,3 (dd, $J = 6,1$ y $18,3$ Hz, 1H), 3,7 (dd, $J = 12,5$ y $18,3$ Hz, 1H), 5,7 (dd, $J = 6,1$ y $12,5$ Hz, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,4 (s, 1H).

Los compuestos de acuerdo con los siguientes ejemplos 2-6 se han preparado de una forma análoga al proceso descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

[1,2,4]Triazol-4-il amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

Punto de fusión: 134-138°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3448, 1686, 1477, 1243, 1091, 821.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 3,1 (dd, $J = 6,2$ y $17,9$ Hz, 1H), 3,7 (dd, $J = 12,3$ y $17,9$ Hz, 1H), 5,9 (dd, $J = 6,2$ y $12,3$ Hz, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 8,7 (s, 2H), 12,0 (s a, 1H).

Ejemplo 3:

Clorhidrato de (4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

Punto de fusión: 150-155°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3433, 1685, 1477, 1296, 1246, 1088, 1014, 825.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 2,7 (d, $J = 4,2$ Hz, 3H), 3,0-3,4 (m, 9H), 3,6 (dd, $J = 11,9$ y $17,9$ Hz, 1H), 5,8 (dd, $J = 5,5$ y $11,9$ Hz, 1H), 7,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 (2d, $J = 8,4$ y $8,7$ Hz, 3H), 7,4 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,2 (s a).

Ejemplo 4

Dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico

Este compuesto se obtuvo en forma de un aceite.

IR (película, cm^{-1}): 2974, 1621, 1471, 1274, 1092, 820.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,2 (m, 6H), 3,3-3,9 (m, 6H), 5,6 (dd, $J = 5,8$ y $11,7$ Hz, 1H), 7-7,25 (m, 7H).

Ejemplo 5:

[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-piperidin-1-il-metazona

Punto de fusión: 105-110°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 2934, 1622, 1470, 1446, 1266, 1010, 817.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 1,7 (m, 6H), 3,4 (dd, $J = 5,7$ y $17,9$ Hz, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,9 (m, 2H), 5,6 (dd, $J = 6,1$ y $11,9$ Hz, 1H), 7-7,25 (m, 7H).

Ejemplo 6:

N-[5-(4-Cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metil-fenilsulfonamida

Este compuesto se obtuvo en forma de un sólido amorfo.

IR (KBr, cm^{-1}): 1697, 1481, 1436, 1340, 1169, 1074, 853.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 2,4 (s, 3H), 3,2 (dd, $J = 6,6$ y $18,3$ Hz, 1H), 3,6 (dd, $J = 12,8$ y $18,3$ Hz, 1H), 5,8 (dd, $J = 6,6$ y $12,8$ Hz, 1H), 7 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,4 (m, 6H), 8 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 9 (s, 1H).

Ejemplo 7:

N-óxido de N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida

En una atmósfera de gas nitrógeno como una atmósfera inerte, se disolvió N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida (0,15 g, 332

mmol) en 7 ml de diclorometano. La solución resultante se enfrió con hielo a 0°C y se añadió ácido m-cloropbenzoico (0,204 g, 0,83 mmol) en varias porciones. Después de agitar durante 15 minutos un control mediante cromatografía de capa fina mostró que no quedaba material de partida. Después se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato sódico, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La solución filtrada se evaporó a sequedad y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna, produciendo 78 mg (50% del rendimiento teórico) del N-óxido de N-piperidini-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida en forma de un sólido blanco que tenía un punto de fusión de 115-120°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3202, 1678, 1654, 1474, 1309, 1107.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 1,6 (m, 2H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,3 (dd, J = 6,3 Hz y 18,2 Hz, 1H), 3,7 (m, 3H), 5,8 (dd, J = 6,3 Hz y 12,5 Hz, 1H), 7,0-7,3 (m, 7H), 8,5 (s, 1H).

Datos Farmacológicos

I. Determinación in vitro de la afinidad por los receptores CB₁/CB₂

La afinidad de los compuestos de pirazolina sustituidos de la invención por los receptores CB₁/CB₂ se determinó como se ha descrito anteriormente. En la tabla I presentada a continuación se proporcionan algunos de los valores obtenidos:

Tabla I:

Compuesto de acuerdo con el ejemplo		K _i (nM)	% de inhibición	1	5
Receptor CB ₁ Radioligando: [³ H]-CP55940	Receptor CB ₂ Radioligando: [³ H]-CP55940	K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	79%
		10 ⁻⁵ M	33%	< 25	79%
		K _i (nM)	% de inhibición	111	

Tabla II:

Compuesto de acuerdo con el ejemplo:	dosis administrada: 5 mg/kg i.v. Efecto agonista				dosis administrada: 5 mg/kg i.v. antes de Win 55212-2 en una dosis de 1,25 mg/kg i.v. Efecto antagonista			
	A	B	C	D	A	B	C	D
1	0	0	0	0	74	100	100	100
5	0	50	0	0	50	40	20	20

i.v. = intravenoso

A: Ensayo en placa caliente

B: Hipotermia

C : Catalepsia

D: Sedación

Como puede verse por los valores proporcionados en la tabla II, los compuestos de pirazolina de la invención actúan como antagonistas de receptores de cannabinoides.

III. Ensayos in vivo de la actividad contra la obesidad

Los ensayos in vivo para la actividad contra la obesidad se realizaron como se ha descrito anteriormente, tratándose cuatro grupos diferentes de 10 ratas cada uno como se indica a continuación:

Grupo I:

El grupo se trató con vehículo, particularmente goma arábiga (5% en peso) en agua.

Grupo II:

El segundo grupo de ratas se trató con el compuesto de la invención N-piperidinil-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidropirazol-3-carboxamida de acuerdo con el ejemplo 1. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal a ratas durante un período de 14 días en una dosis diaria de 10 mg/kg de peso corporal.

Grupo III:

El tercer grupo de ratas se trató con N-piperidino-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metilpirazol-3-carboxamida, que se preparó de acuerdo con el método descrito en el documento EP 0 656 354. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal a las ratas durante un periodo de 14 días en una dosis diaria de 10 mg/kg de peso corporal.

Grupo IV:

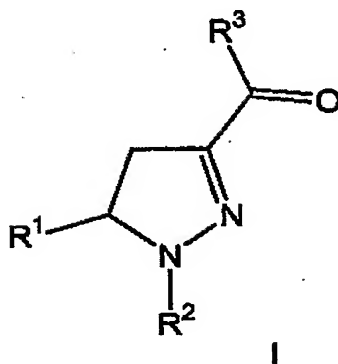
El cuarto grupo de ratas se trató con anfetamina, un ingrediente activo que se sabe que reduce el apetito. Dicho compuesto se administró por vía intraperitoneal a las ratas durante un período de 14 días en una dosis diaria de 5 mg/kg de peso corporal.

Como puede verse en la **figura 1**, se reduce el desarrollo de tolerancia para el compuesto de la invención de acuerdo con el ejemplo 1 en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, es decir, la reducción del peso corporal dura significativamente más en las ratas que han recibido el compuesto de la invención. Además de esto, después de finalizar el tratamiento, el aumento de peso corporal es significativamente menor para el compuesto de la invención en comparación con el compuesto conocido de la técnica anterior. La reducción total del peso corporal durante el tratamiento así como después de finalizar el tratamiento también es significativamente mayor para los compuestos de la invención.

La **figura 2** demuestra que la reducción de la ingesta de alimentos dura significativamente más para el grupo de ratas que recibieron el compuesto de la invención de acuerdo con el ejemplo 1 en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de pirazolina sustituidos de fórmula general I



en la que

R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^2 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^3 representa un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido, saturado o insaturado, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$,

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos mono-sustituido, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido, saturado o insaturado, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-SO_2-R^6-$ o un resto $-NR^7R^8-$,

con las condiciones de que

R^4 y R^5 no representen a la vez un átomo de hidrógeno, y

si uno de los restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, que está opcionalmente al menos mono-sustituido con un grupo alcoxi, un grupo alcoxialcoxi, un átomo de halógeno o un grupo fenilo, el otro de estos restos R^4 y R^5 no represente un

grupo pirid-2-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 5, un grupo pirid-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo pirimid-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo piridaz-3-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 6, un grupo pirazin-5-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 2, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 5, un grupo tien-2-ilo, que está opcionalmente al menos mono-sustituido en la posición 4, un grupo bencilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenetilo, que está opcionalmente mono-sustituido en la posición 4 del anillo, un grupo fenilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido, un grupo fenilo di-sustituido, donde los dos substituyentes juntos forman una cadena -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O- o -CH₂CH₂O-, que está opcionalmente substituida con uno o más átomos de halógeno o uno o dos grupos metilo, un resto -NH-fenilo, donde el grupo fenilo puede estar mono-sustituido en la posición 4, y

si uno de los restos R⁴ y R⁵ representa un grupo alquinilo, el otro de estos restos R⁴ y R⁵ no represente un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido en la posición 4, y

si uno de los restos R⁴ y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, substituido o no substituido, el otro de estos restos R⁴ y R⁵ no represente un grupo tiazol substituido o no substituido o un grupo [1,3,4]tiadiazol substituido o no substituido,

R⁶ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R⁷ y R⁸, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de

mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

2.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$, representando R' y R'' para cada substituyente, independientemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados entre el grupo constituido por metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está mono-substituido con un átomo de cloro en la posición 4.

3.- Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque R^2 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(C=O)-R'$, SH , SR' , SOR' , SO_2R' , NH_2 , NHR' , $NR'R''$, $-(C=O)-NH_2$, $-(C=O)-NHR'$ y $-(C=O)-NR'R''$, representando opcionalmente R' y R'' para cada substituyente, independientemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R^2 representa un grupo fenilo que está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^2 representa un grupo fenilo, que está disubstituido con dos átomos de cloro en sus posiciones 2 y 4.

4.- Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque R^3 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$, preferiblemente R^3 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembros del anillo, saturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$, más preferiblemente R^3 representa un grupo pirrolidinilo, un grupo pipe-

ridinilo o un grupo piperazinilo, pudiendo estar cada uno de estos grupos substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$.

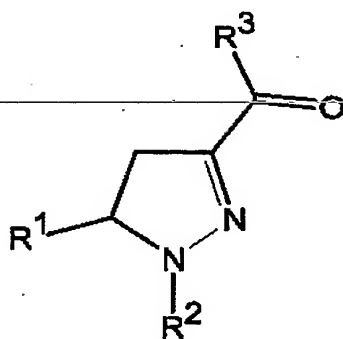
5.- Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o un grupo etileno ($-CH_2-CH_2-$), un resto $-SO_2-R^6-$, o un resto $-NR^7R^8-$, preferiblemente uno de estos restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos restos R^4 y R^5 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, un resto $-SO_2-R^6-$ o un resto $-NR^7R^8-$ o R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente uno de estos restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos restos R^4 y R^5 representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos mono-substituido, un resto $-SO_2-R^6-$, o un resto $-NR^7R^8-$, o R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

6.- Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, caracterizados porque R^6 representa un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-substituido, de 5 o 6 miembros, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2-CH_2-$), preferiblemente R^6 representa un

grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalifático saturado opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo fenilo, que está opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

7.- Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, caracterizados porque R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o un grupo ariilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-substituido, de 5 o 6 miembros, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) o etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), preferiblemente R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

8.- Compuestos de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7



donde

R^1 representa un anillo de fenilo, que está mono-substituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R^2 representa un anillo de fenilo, que está di-substituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

R^3 representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo o un resto $-\text{NR}^4\text{R}^5-$,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado,

R⁵ representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un resto SO₂-R⁶, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homopiperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, pudiendo estar cada uno de los anillos heterocíclicos substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes, y

R⁶ representa un grupo fenilo que está opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser idénticos o diferentes, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente de los mismos, una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

9.- Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionados entre el grupo compuesto por:

N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida,
[1,2,4]-triazol-4-il-amida del ácido-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

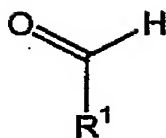
(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-piperidina-1-il-metanona,
N-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsufo-
namida,

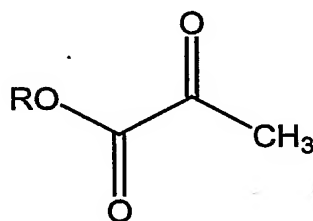
opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

10.- Procedimiento para la preparación de compuestos de pirazolina substituidos de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque al menos un compuesto de benzaldehído de fórmula general II



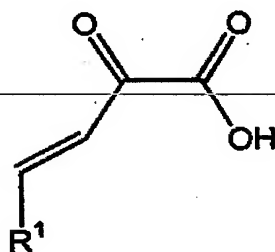
(II)

en la que R^1 tiene el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, se hace reaccionar con un compuesto de piruvato de fórmula general (III)



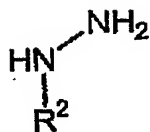
(III)

en la que R es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, para dar un compuesto de fórmula general (IV)



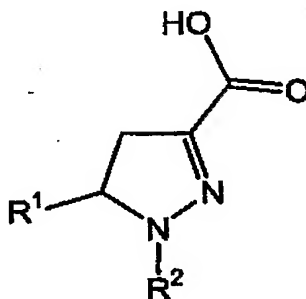
(IV)

en la que R^1 tiene el significado dado anteriormente, que se aísla y/o purifica opcionalmente, y que se hace reaccionar con una fenil hidrazina opcionalmente substituida de fórmula general (V)



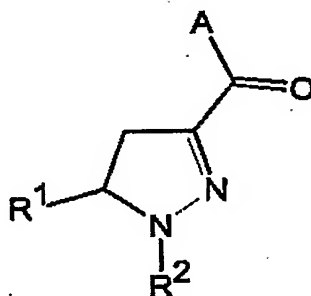
(V)

o una sal correspondiente de la misma, en la que R^2 tiene el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, en una atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula general (VI)



(VI)

en la que R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente, que se aísla y/o purifica opcionalmente, y que se convierte opcionalmente, en una atmósfera inerte, en un compuesto de fórmula general (VII) por medio de la reacción con un agente de activación



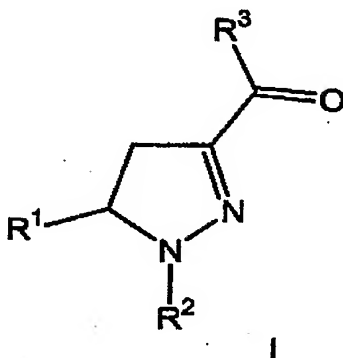
(VII)

donde los sustituyentes R^1 y R^2 tienen los significados dados anteriormente y A representa un grupo saliente, aislándose opcionalmente y/o purificándose opcionalmente dicho

compuesto, y se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (VI) con un compuesto de fórmula general R^3H , en la que R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$, teniendo R^4 y R^5 los significados de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, en una atmósfera inerte, para dar un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I, en la que R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$,

y/o se hace reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (VII) con un compuesto de la fórmula general R^3H , en la que R^3 tiene el significado de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, en una atmósfera inerte, para dar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, que se aísla opcionalmente y/o purifica opcionalmente.

11.- Medicamento que comprende al menos un compuesto de pirazolina sustituido de fórmula general I,



en la que

R^1 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^2 representa un grupo fenilo opcionalmente al menos mono-sustituido,

R^3 representa un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido, saturado o insaturado, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o R^3 representa un resto $-NR^4R^5-$,

R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos mono-sustituido, no ramificado o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, opcionalmente al menos mono-sustituido, saturado o insaturado, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al

menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado, un resto $-\text{SO}_2-\text{R}^6-$ o un resto $-\text{NR}^7\text{R}^8-$,

R^6 representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que opcionalmente contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo alquileo lineal o ramificado,

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo, o un solvato correspondiente del mismo.

12.- Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}'$, SH , SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NH_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NHR}'$ y $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, representando R' y R'' para cada sustituyente, independientemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está mono-sustituido con un átomo de cloro en la posición 4.

13.- Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque R^2 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más

substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un grupo alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un átomo de halógeno, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CN , OH , NO_2 , $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}'$, SH , SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NH_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NHR}'$ y $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, representando opcionalmente R' y R'' para cada sustituyente, independientemente, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, preferiblemente R^2 representa un grupo fenilo que está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por metilo, etilo, F , Cl , Br y CF_3 , más preferiblemente R^2 representa un grupo fenilo, que está disubstituido con dos átomos de cloro en sus posiciones 2 y 4.

14.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-13, caracterizado porque R^3 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un resto $-\text{NR}^4\text{R}^5-$, preferiblemente R^3 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno como miembros del anillo, saturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o R^3 representa un resto $-\text{NR}^4\text{R}^5-$, más preferiblemente R^3 representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo o un grupo piperazinilo, pudiendo estar cada uno de estos grupos substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o R^3 representa un resto $-\text{NR}^4\text{R}^5-$.

15.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-14, caracterizado porque R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono, ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-substituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-substituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-\text{CH}_2$) o un grupo etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), un resto $-\text{SO}_2-\text{R}^6-$, o un resto $-\text{NR}^7\text{R}^8-$, preferiblemente uno de estos restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos restos R^4 y R^5 representa un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que con-

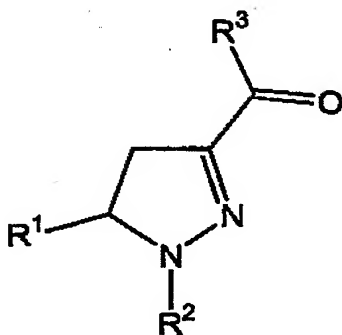
tiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, un resto $-\text{SO}_2\text{R}^6-$ o un resto $-\text{NR}^7\text{R}^8-$, o R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente uno de estos restos R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno y el otro de estos restos R^4 y R^5 representa un grupo pirrolidinilo opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo piperidinilo opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo piperazinilo opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo triazolilo opcionalmente al menos mono-sustituido, un resto $-\text{SO}_2\text{R}^6-$, o un resto $-\text{NR}^7\text{R}^8-$, o R^4 y R^5 , idénticos o diferentes, representan un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo.

16.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-15, caracterizado porque R^6 representa un grupo alifático con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, de 5 o 6 miembros, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico y/o unido a través de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) o etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), preferiblemente R^6 representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalifático saturado opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

17.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-16, caracterizado porque R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alifático con 1 a 6 átomos de carbono ramificado o no ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, un grupo cicloalifático con 3 a 8 átomos de carbono que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, saturado o insaturado, opcionalmente al menos mono-sustituido, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos mono-sustituido, de 5 o 6 miembros, que puede estar condensado con un sistema de anillo mono- o policíclico opcionalmente al menos mono-sustituido y/o unido a través de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) o etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), preferiblemente R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, repre-

sentan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

18.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11 a 17, caracterizado porque comprende al menos un compuesto de fórmula general I



I

donde

R¹ representa un anillo de fenilo, que está mono-substituido con un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en su posición 4,

R² representa un anillo de fenilo, que está di-substituido con dos átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, en sus posiciones 2 y 4,

R³ representa un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo o un resto -NR⁴R⁵-,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado,

R⁵ representa un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono lineal o ramificado, un resto SO₂-R⁶, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo homo-piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo triazolilo, pudiendo estar cada uno de los anillos heterocíclicos substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono idénticos o diferentes, y

R⁶ representa un grupo fenilo que está opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que pueden ser idénticos o diferentes, opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o un N-óxido correspondiente del mismo, una sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

19.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11 a 18, caracterizado porque comprende al menos un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, [1,2,4]-triazol-4-il-amida del ácido-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

(4-metil-piperazin-1-il)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

dietilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-piperidina-1-il-metanona, N-[5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carbonil]-4-metilfenilsulfonamida,

opcionalmente en forma de un N-óxido correspondiente, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

20.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-19 para la modulación de receptores de cannabinoides, preferiblemente de receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB₁), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmune, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

21.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-19 para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente obesidad.

22.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-19 para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

23.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-19 para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción de drogas.

24.- Medicamento de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 11-19 para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo compuesto por esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos

tímicos, disquinesia tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de memoria, prurito, dolor, o para potenciar el efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

25.- Uso de al menos un compuesto de pirazolina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de receptores de cannabinoides, preferiblemente de receptores de cannabinoides de tipo 1 (CB₁), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmune, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductores.

26.- Uso de al menos un compuesto de pirazolina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la ingesta de alimentos, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente obesidad.

27.- Uso de al menos un compuesto de pirazolina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

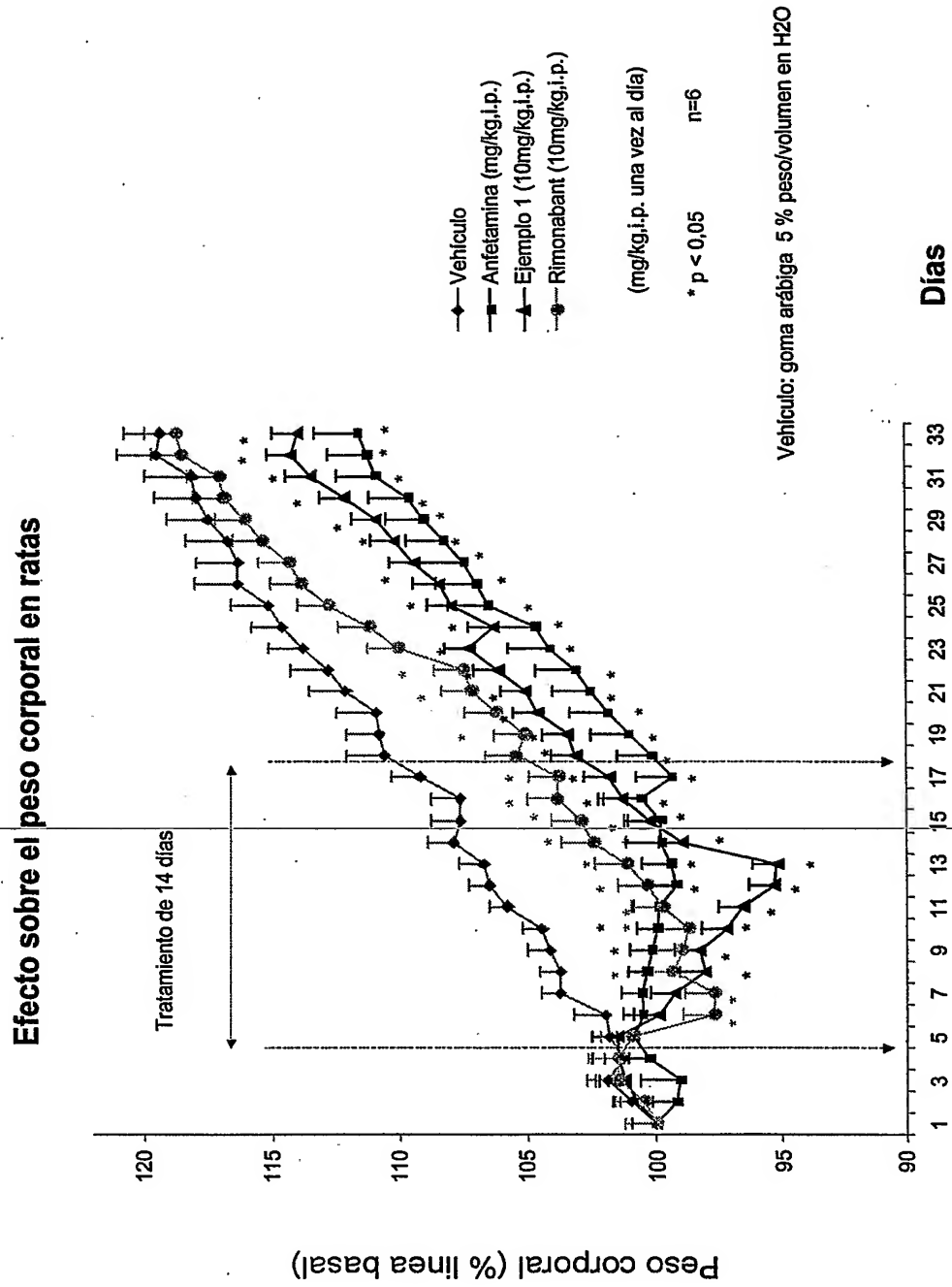
28.- Uso de al menos un compuesto de pirazolina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción de drogas.

29.- Uso de al menos un compuesto de pirazolina substituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados entre el grupo compuesto por esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelares, trastornos espinocerebelares, trastornos cognitivos, traumatismo craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, trastornos de temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, disquinesia tar-

día, trastornos bipolares, cáncer, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de memoria, prurito, dolor, o para potenciar el efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

B
BB
BB
B
B
BB
B
B
B

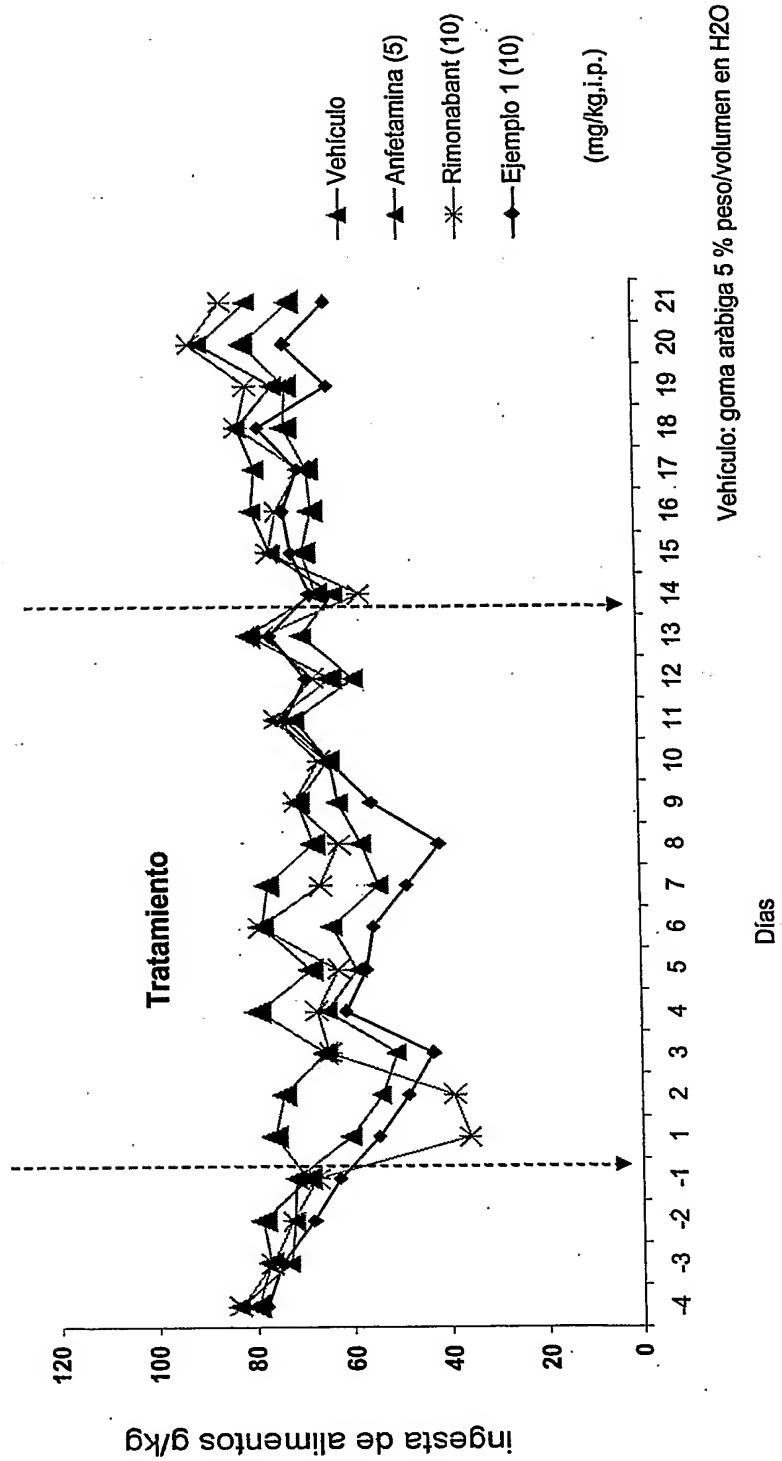
Figura 1



ET0009

Figura 2:

Ingesta de alimentos en ratas



2023-03-23



11
1
11